

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA EM OFTALMOLOGIA

André Dionísio Aguiar Pereira

M

2018



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

- Artigo de revisão bibliográfica

Título: A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA EM OFTALMOLOGIA

Autor: André Dionísio Aguiar Pereira

Endereço eletrónico: andremc_9@hotmail.com

Orientador: Doutor João Nuno de Melo Beirão (Médico Especialista em Oftalmologia;
Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia)

Endereço eletrónico: brandaobeirao@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas *Abel Salazar* (ICBAS), Universidade do Porto,
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Maio 2018

O Aluno:

André Dionísio Aguiar Pereira

(André Dionísio Aguiar Pereira)

O Orientador:

Beirão

(João Nuno de Melo Beirão)

Porto, Maio de 2018

O Sonho

*"Pelo sonho é que vamos,
comovidos e mudos.
Chegamos? Não chegamos?
Haja ou não haja frutos,
pelo sonho é que vamos.*

*Basta a fé no que temos.
Basta a esperança naquilo
que talvez não teremos.
Basta que a alma demos,
com a mesma alegria,
ao que desconhecemos
e ao que é do dia a dia.*

Chegamos? Não chegamos?

- Partimos. Vamos. Somos."

Sebastião da Gama

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador, Doutor João Nuno de Melo Beirão pela disponibilidade, dedicação e auxílio prestado na elaboração desta dissertação.

RESUMO

Introdução

A oxigenoterapia hiperbárica consiste numa técnica em que o doente respira oxigénio a 100% numa câmara de tratamento a pressões superiores a 1 atmosfera. A sua utilidade está comprovada numa série de patologias incluindo melhoria de cicatrização em determinadas feridas, na intoxicação por monóxido de carbono ou na doença descompressiva. A sua utilidade em patologias do foro oftalmológico está descrita, nomeadamente no tratamento da doença da descompressão com sinais e sintomas oculares, no embolismo arterial gasoso, na oclusão da artéria central da retina, na gangrena gasosa ocular e peri-ocular, na mucormicose rino-orbito-cerebral e na fasciite necrotizante peri-ocular.

Objetivo

O objetivo da presente revisão de literatura é o de completar uma atualização no conhecimento científico sobre a aplicabilidade da oxigenoterapia hiperbárica em patologias oftalmológicas através da consolidação e confirmação de indicações já estabelecidas na literatura especializada, bem como na pesquisa de possíveis novas aplicações para esta terapia.

Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa (janeiro 2007- janeiro 2018) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed* e na *Elsevier* com o motor de busca *ScienceDirect*. Foram apenas considerados artigos originais ou *case reports*. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos *hyperbaric oxygen therapy*, *ophthalmology*, *hyperbaric oxygenation* e *eye*. Apenas foram incluídos artigos em língua inglesa.

Desenvolvimento

A oxigenoterapia hiperbárica encontra a sua principal utilidade no tratamento de doenças vasculares do olho, nomeadamente em casos de oclusão da artéria central da retina. Outras utilizações comuns incluem o tratamento de mucormicose rino-orbito-cerebral e outras infeções que envolvem o olho, bem como no tratamento de retinite pigmentar e da retinopatia e neuropatia ótica por radiação. Em todos os cenários anteriormente descritos, a terapia hiperbárica necessita de estudos adequados que comprovem a sua eficácia e segurança e que validem protocolos precisos de aplicação,

uma vez que na literatura se encontram relatados casos de sucesso com este tratamento, mas também situações em que a terapia não se mostrou útil. Está descrito que a oxigenoterapia hiperbárica poderá até piorar a função visual, nomeadamente através do desenvolvimento de miopia e/ou de cataratas.

Conclusão

Apesar da oxigenoterapia hiperbárica poder ter benefícios em determinadas patologias do foro oftalmológico, nomeadamente vasculares e infecciosas, existe a necessidade de estudos em larga escala e com desenho adequado que permitam definir o seu uso na terapêutica oftalmológica.

Palavras Chave: Oxigenoterapia Hiperbárica, oxigenação hiperbárica, oftalmologia, olho

ABSTRACT

Introduction

Hyperbaric oxygen therapy is a technique in which the patient breathes 100% oxygen into a treatment chamber at pressures higher than 1 atmosphere. Its usefulness is proven in many pathologies including improvement of healing in certain wounds, carbon monoxide poisoning or decompression sickness. Its usefulness in ophthalmological disorders is known, namely in the treatment of decompression sickness with ocular signs and symptoms, arterial gas embolism, central retinal artery occlusion, ocular and periocular gas gangrene, rhino-orbito-cerebral mucormycosis and peri-ocular necrotizing fasciitis.

Objective

The objective of the present literature review is to complete an update on the scientific knowledge about the applicability of hyperbaric oxygen therapy in ophthalmological pathologies through the confirmation of indications already established in specialized literature as well as the research of possible new applications for this therapy.

Methodology

A research was carried (January 2007 - January 2018) using *Medline* with the *Pubmed* search engine and *Elsevier* with the *ScienceDirect* search engine. Only original articles or case reports were considered. The search words used were a combination of *hyperbaric oxygen therapy*, *ophthalmology*, *hyperbaric oxygenation* and *eye*. Only articles in English were included.

Discussion

Hyperbaric oxygen therapy finds its main utility in the treatment of vascular diseases of the eye, particularly in cases of occlusion of the central retinal artery. Other common uses include the treatment of rhino-orbito-cerebral mucormycosis and other infections involving the eye as well as in the treatment of retinitis pigmentosa, radiation retinopathy and radiation optic neuropathy. In all the scenarios described above, hyperbaric therapy needs more studies that prove its efficacy and safety and to establish precise protocols of application, mostly due to the fact that there are reported cases of success with this treatment, but also situations in which the therapy was not helpful. In certain situations, hyperbaric oxygen therapy may even worsen visual function, particularly through the onset of myopia or the development of cataracts.

Conclusion

Although hyperbaric oxygen therapy seems to have benefits in certain diseases of the ophthalmological field, namely vascular and infectious pathologies, there is the need for large-scale studies with good design that allow the definition of its use in ophthalmology.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric oxygenation, ophthalmology, eye.

LISTA DE ABREVIATURAS

OTH - Oxigenoterapia Hiperbárica

UHMS - Undersea and Hyperbaric Medical Society

Índice

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	3
METODOLOGIA	3
DESENVOLVIMENTO	3
Aplicação da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento das doenças vasculares da retina	3
Aplicação da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de infeções oculares	6
Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica na retinopatia e neuropatia ótica por radiação	8
Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica na retinite pigmentar	9
Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica noutras patologias do foro da oftalmologia .	10
Contraindicações e complicações da oxigenoterapia hiperbárica em oftalmologia	11
CONCLUSÃO	13
BIBLIOGRAFIA	14

INTRODUÇÃO

A oxigenoterapia hiperbárica (OTH) consiste numa técnica em que o doente respira oxigénio a 100% numa câmara de tratamento a pressões superiores à da do nível do mar, ou seja, superiores a 1 atmosfera (1 atmosfera corresponde a 14,7 psi, 1 kg por cm², 101,3 kPa, 760 torr ou 760 mmHg). Os principais efeitos desta terapia a nível fisiológico são a hiperoxigenação e a diminuição do tamanho de êmbolos gasosos. Os mecanismos terapêuticos subjacentes a esta terapia são baseados na elevação da pressão parcial de oxigénio arterial e tecidual bem como na elevação da pressão hidrostática⁽¹⁾. A elevação da pressão hidrostática contribui para o tratamento das doenças relacionadas com a presença de êmbolos de gás no organismo, como a doença da descompressão com êmbolos intravasculares, uma vez que esta elevação provoca uma redução no volume de espaço preenchido pelo gás, de acordo com a lei de Boyle. A OTH eleva também a produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio que terão papéis fundamentais como moléculas de sinalização em cascatas de transdução para uma variedade de fatores de crescimento, de citocinas e de hormonas⁽²⁾. Deste modo, os benefícios da OTH incluem a promoção da angiogénese e da cicatrização de feridas; ação contra microrganismos anaeróbios; a inibição do crescimento de bactérias como *Pseudomonas*; a prevenção da produção de toxina-alfa por *Clostridium*; a promoção da atuação de neutrófilos contra bactérias nos tecidos em hipoxia e a redução da adesão leucocitária prevenindo a libertação de proteases e de radicais livres que causam vasoconstrição e lesão celular⁽³⁾.

As indicações da OTH segundo a *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) são: o embolismo gasoso ou de ar; as insuficiências arteriais (oclusão da artéria central da retina) e a melhoria de cicatrização em determinadas feridas; a intoxicação por monóxido de carbono; a gangrena gasosa (mionecrose por *Clostridium*); os enxertos de pele ou *flaps* em risco; a lesão por esmagamento e a síndrome de compartimento músculo-esquelético; a doença descompressiva; as lesões por radiação; a perda de audição neurosensorial súbita idiopática; o abscesso intracraniano; as infeções necrotizantes dos tecidos moles; a osteomielite refratária; a anemia severa e as queimaduras térmicas⁽⁵⁾.

O tratamento com OTH pode ser primário ou adjuvante à cirurgia ou terapia medicamentosa.

Os tratamentos são realizados em câmaras que podem ser de classe A (de uso humano, com múltiplos ocupantes) ou classe B (de uso humano, ocupante único). As câmaras de classe A são pressurizadas com ar comprimido enquanto o doente respira oxigénio quase a 100% através de máscaras. No primeiro caso, a câmara permite, por exemplo, a existência de pessoal médico presente ao mesmo tempo e no mesmo espaço

que os doentes. Nas câmaras de classe B toda a câmara é pressurizada com oxigénio quase a 100% e o doente respira diretamente o oxigénio.

A nível oftalmológico, o interesse da aplicação da OTH tem emergido nos últimos anos, existindo algumas indicações já estabelecidas na literatura. As indicações oculares da OTH incluem a doença da descompressão com sinais e sintomas oculares; o embolismo arterial gasoso; a oclusão da artéria central da retina; a gangrena gasosa ocular e peri-ocular; a mucormicose rino-orbito-cerebral; a fasciite necrotizante peri-ocular; a intoxicação por monóxido de carbono com sequelas visuais; a neuropatia ótica de radiação; a necrose escleral induzida por mitomicina-C ou radiação e a cirurgia de reconstrução peri-orbitária⁽⁶⁾. As potenciais indicações para o uso de OTH em afeções oculares incluem: a neuropatia ótica isquémica; a oclusão isquémica da veia central da retina; a oclusão de ramo da artéria central da retina com perda de visão; a oclusão isquémica de ramo da veia da retina; o edema macular cistoide associado a oclusão venosa da retina; o edema macular cistoide associado a inflamação pós-cirúrgica; o edema macular cistoide associado a patologia auto-imune; a picada peri-ocular de determinadas aranhas venenosas; a toxicidade ocular do quinino; a retinopatia de Purtscher; a retinopatia por radiação; a síndrome isquémico do segmento anterior; o descolamento traccional da retina na anemia falciforme; a canaliculite lacrimal refratária actinomicótica; o pioderma gangrenoso da órbita e a queratite refratária por *Pseudomonas* ⁽⁶⁾. Outros autores referem que as indicações primárias da OTH em oftalmologia apenas incluem as vasculopatias oclusivas; o edema macular cistoide de origem vascular; a necrose escleral (de origem avascular); as infeções orbitárias de origem micótica ou anaeróbia; a queratite refratária e a isquemia do segmento anterior. Como terapia adjuvante, a OTH pode ser útil na vitreoretinopatia por anemia falciforme; no glaucoma primário de ângulo aberto; nos defeitos de campo visual após cirurgia macular; no descolamento macular temporário e nas neuropatias óticas de origem vascular⁽⁷⁾.

Realça-se, no entanto, que a maioria das aplicações da OTH em patologias oculares carecem de estudos que as certifiquem inequivocamente como úteis e seguras, baseando-se sobretudo em estudos de casos isolados. Assim parecem ser necessários cuidados especiais na aplicação desta terapia, sendo importante a comunidade científica estar mais envolvida em pesquisas sistematizadas sobre este assunto⁽⁸⁾.

OBJETIVOS

Nesta dissertação pretende-se fazer uma atualização no conhecimento científico sobre a aplicabilidade da OTH em patologias oftalmológicas através da consolidação e confirmação de indicações já estabelecidas na literatura especializada bem como na pesquisa de possíveis novas aplicações para esta terapia.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa (janeiro 2007- janeiro 2018) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed* e na *Elsevier* com o motor de busca *ScienceDirect*. Foram apenas considerados artigos originais ou *case reports*. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos *hyperbaric oxygen therapy*, *ophthalmology*, *hyperbaric oxygenation* e *eye*. Apenas foram considerados artigos em língua inglesa. Referências usadas por estes artigos foram consultadas sempre que se considerou apropriado.

Assim consultaram-se um total de 355 referências. Todos os *abstracts* foram analisados e definiram-se como critérios de inclusão para esta revisão a originalidade da pesquisa, a contribuição para a compreensão e aplicabilidade da OTH em oftalmologia e o julgamento crítico demonstrado. Foram excluídas todas as referências que não visassem diretamente a aplicação da OTH em oftalmologia. Deste modo, selecionaram-se 96 artigos originais e *case reports* que foram utilizados para a elaboração desta dissertação.

DESENVOLVIMENTO

Aplicação da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento das doenças vasculares da retina

A artéria central da retina tem origem na artéria oftálmica (o primeiro ramo da artéria carótida interna) e irriga a parte mais interna da retina (incluindo a mácula e a fóvea). Uma obstrução, parcial ou total, pode levar à oclusão desta artéria. As manifestações incluem uma perda de visão aguda e indolor do olho afetado. Cerca de 15-30% da população tem a artéria cilioretiniana, um ramo da artéria curta ciliar posterior, que irriga parte da fóvea. Nestes casos, se ocorrer uma obstrução da artéria central da retina, a artéria cilioretiniana

é poupada e a acuidade visual pode ser mais ou menos preservada, ocorrendo apenas perda de visão mais periférica.

A causa mais comum para a obstrução da artéria central da retina é o tromboembolismo, e os fatores de risco são semelhantes aos que se observam para os enfartes cerebrovasculares. Outras causas para esta obstrução incluem o vasoespasmismo ou a vasculite, nomeadamente a arterite de células gigantes (cerca de 4,5% dos casos de obstruções) ⁽⁹⁾. As causas de obstrução podem assim ser divididas em não arteríticas e arteríticas, sendo as primeiras muito mais comuns. A oclusão pode ser permanente (mais de dois terços de todos os casos) ou transitória (15%-17% de todos os casos). A oclusão da artéria central da retina afeta cerca de 1,9 em cada 100 000 indivíduos nos Estados Unidos da América ⁽¹⁰⁾.

O uso de OTH tem sido estudado para o tratamento desta patologia aguda. O mecanismo de ação inerente a este tratamento é o fornecimento de oxigénio suplementar de maneira a que o oxigénio da circulação coroideia se possa difundir em quantidades adequadas para as camadas internas da retina, permitindo que qualquer perfusão arterial residual da retina sobreviva até que ocorra recanalização e recuperação de visão ⁽¹¹⁾.

O tempo que decorre entre a instalação dos sintomas e o uso da terapia hiperbárica com oxigénio é de importância fulcral. O benefício desta terapia depende do modo como o vaso se encontra ocluído (oclusões totais da artéria oftálmica não parecem beneficiar deste tratamento) bem como do mecanismo de obstrução, sendo que é importante iniciar a terapia precocemente, isto é, quando o tecido da retina pode ainda ser recuperado (os melhores resultados são aqueles em que a terapia começa até 12 horas após o aparecimento dos sintomas ⁽⁶⁾ ou mesmo dentro das primeiras 8 horas ⁽¹²⁾), sendo os resultados melhores em casos de oclusão incompleta. Outros autores destacam que os doentes que se apresentem com sintomas típicos desta patologia devem iniciar a terapia hiperbárica em 24 horas e descrevem um algoritmo que deve ser usado pelos clínicos, em que começam com a utilização de oxigénio em condições normobáricas, aumentando a pressão atmosférica conforme as necessidades do doente ⁽¹³⁾.

A eficácia do tratamento da oclusão da artéria central da retina com terapia hiperbárica é amplamente discutida na literatura científica. Um estudo relata 4 casos de doentes com oclusão de ramo da artéria da retina e 1 doente com oclusão da artéria cilioretiniana que responderam favoravelmente ao tratamento em sessões de uma hora com oxigénio a uma pressão de 1,5 atmosferas ⁽¹⁴⁾. Resultados igualmente favoráveis são relatados por outro estudo que em 51 doentes com oclusão da artéria central da retina obtêm melhoria da acuidade visual em 74% dos casos, ressaltando que os melhores resultados são obtidos nos doentes que iniciam a terapia antes das 24 horas após apresentação dos sintomas ⁽¹⁵⁾. Outros autores reforçam a eficácia da terapia hiperbárica

na oclusão da artéria central da retina com a apresentação de dois casos de doentes com melhorias significativas da acuidade visual, com um doente a ser submetido a oito sessões a 2,4 atmosferas e outro doente 9 sessões a 2,4 atmosferas. No entanto, os autores são da opinião que mais estudos devem ser feitos sobre o *timing* ideal de aplicação da terapia por forma a maximizar os benefícios⁽¹⁶⁾. A utilidade da OTH é também comprovada em cenários de oclusão não aguda mesmo que o tratamento seja administrado mais tardiamente do que o preconizado⁽¹⁷⁾. Resultados favoráveis são também relatados com a aplicação de terapia hiperbárica em casos de oclusão iatrogénica da artéria central da retina, por injeção com hidroxipatite de cálcio na região da glabella e do nariz^(18, 19) e noutro caso de injeção de ácido hialurónico em rugas da fronte⁽²⁰⁾, bem como no espasmo da artéria da retina como complicação de uma septoplastia⁽²¹⁾. Num caso de oclusão da artéria central da retina relacionado com aurícula única e ducto arterioso persistente, a terapia hiperbárica foi usada com sucesso em combinação com a administração de aspirina⁽²²⁾. O tratamento de oclusão da artéria cilioretiniana também pode beneficiar com o tratamento por OTH⁽²³⁾. Resultados promissores são também relatados com o uso da OTH na oclusão da artéria central da retina num doente com anemia falciforme⁽²⁴⁾. O uso da OTH também se revela frutífero num caso de uma doente jovem com oclusão idiopática da artéria central da retina⁽²⁵⁾.

No entanto, existem casos reportados de doentes tratados com terapia hiperbárica sem resultados benéficos, surgindo neovascularização ocular. Nestes casos existia, contudo, a possibilidade desta complicação surgir mesmo que o doente não fosse sujeito a terapia hiperbárica⁽²⁶⁾. Outros autores referem que apesar de existirem na literatura casos de benefício provado com o uso de OTH na oclusão da artéria central da retina, estes não são estatisticamente significativos quando existe a comparação com doentes que não receberam esta terapia⁽²⁷⁾. Da mesma forma, noutro estudo efetuado, apesar de se referir a melhoria imediata da acuidade visual em doentes sujeitos a OTH e hemodiluição vs. doentes sujeitos apenas a hemodiluição, no follow-up a três meses os dois grupos apresentavam acuidade visual semelhante⁽²⁸⁾.

A execução de ensaios randomizados duplamente cegos é necessária para que OTH se estabeleça de forma definitiva no tratamento desta patologia⁽²⁹⁾.

Importa ainda referir os casos de oclusão da veia da retina. A oclusão da veia da retina é a segunda doença vascular da retina mais comum, a seguir à retinopatia diabética⁽³⁰⁾. A oclusão isquémica manifesta-se por perda visual incapacitante, ocorrendo mais frequentemente de manhã. O único tratamento com eficácia marginalmente comprovada é a hemodiluição⁽³⁰⁾, raramente utilizado. No entanto, o tratamento com OTH foi utilizado com sucesso em dois casos. Num deles o doente apresenta-se com oclusão da veia da retina e oclusão da artéria da retina⁽¹¹⁾, noutro caso, a terapia hiperbárica é

usada num doente com oclusão da veia central da retina e oclusão concomitante da artéria cilioretiniana⁽³¹⁾.

Aplicação da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de infeções oculares

A mucormicose é uma infeção fúngica, rara, mas muito grave, causada pelas espécies *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* e *Absidia* da família *mucoraceae*. Caracteriza-se por invasão vascular e por necrose dos tecidos atingidos, ocorrendo quase exclusivamente em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com *diabetes mellitus* (não controlada), com neoplasias hematológicas, com hemocromatose ou sujeitos a tratamento com corticóides e imunossupressores. É tipicamente dividida em 6 formas consoante a localização anatómica da manifestação, sendo a mucormicose rino-orbito-cerebral a mais comum, representando cerca de 40% dos casos ⁽³²⁾. A vasculite isquémica que resulta desta infeção permite uma veloz progressão da doença, sendo que o envolvimento orbitário é sinónimo de mau prognóstico por permitir um rápido acesso ao espaço intracraniano. A apresentação clínica típica inclui cefaleia unilateral, dor facial, edema da pálpebra e da face, epistaxis, rinorreia purulenta e febre. A taxa de mortalidade é elevada, podendo chegar aos 80%⁽³³⁾. O envolvimento orbitário pode levar a celulite pré-septal e orbitária, edema das pálpebras, proptose, visão turva, oftalmoplegia e eventualmente cegueira⁽³⁴⁾. O tratamento da mucormicose rino-orbito-cerebral é sobretudo feito recorrendo ao uso de antifúngicos sistémicos e desbridamento cirúrgico do tecido necrótico. O antifúngico de primeira linha é a anfotericina B lipossomal em doses de 1-1,5 mg/kg/dia⁽³⁵⁾ mas estudos recentes têm demonstrado o posaconazole como alternativa terapêutica ^(36, 37). A OTH assume-se neste campo como uma terapêutica adjuvante. O mecanismo pelo qual este tratamento atua inclui a prevenção da hipoxia dos tecidos afetados pelo fungo evitando ao mesmo tempo a permanência das hifas nos vasos sanguíneos. Para além disto, a OTH atua aumentando a oxigenação tecidular e melhorando assim a fagocitose através de um aumento do *burst* oxidativo necessário para o poder microbida dos leucócitos⁽³⁴⁾. Adicionalmente, esta terapia inibe diretamente o crescimento fúngico e corrige a acidose que acompanha a invasão vascular do fungo⁽³⁸⁾.

O uso de terapia hiperbárica, como parte de um conjunto estruturado de intervenções médicas, melhora a taxa de sobrevivência dos doentes, ainda que de forma marginal, sendo importante o estabelecimento precoce do diagnóstico⁽³⁴⁾. O seu uso parece estar indicado sobretudo em situações de falência de outros tratamentos, ou seja, como terapia de resgate. Num estudo, a terapia hiperbárica com oxigénio é usada num doente com mielossupressão após a ausência de resposta a antifúngicos sistémicos e a três

desbridamentos cirúrgicos – após 20 sessões de terapia hiperbárica a 2 atmosferas, durante duas horas por dia, o doente melhora sintomaticamente, com o desaparecimento da proptose e a recuperação da acuidade visual ⁽³⁹⁾. O uso concomitante de antifúngicos e de terapia hiperbárica apresenta melhores resultados que o uso isolado de antifúngicos⁽⁴⁰⁾. Mais resultados positivos são encontrados no uso de terapia hiperbárica como adjuvante à utilização de posaconazole oral e caspofungina endovenosa no tratamento de uma mucormicose rino-orbital causada por *Rhizopus*, numa criança de três anos com leucemia linfoblástica aguda⁽⁴¹⁾. Outros autores defendem a OTH como uma terapia a ser considerada adjuvante no tratamento das mucormicoses oculares, destacando no entanto a necessidade de se determinar com exatidão o efeito terapêutico do tratamento, e propondo que para tal o uso de OTH nesta patologia seja parte de um protocolo inicial de rotina terapêutico^(34, 42). Noutro estudo, os autores consideram que o uso de OTH, apesar de apresentar riscos como pneumotórax ou convulsões, deve ser ponderado em casos selecionados de doentes, tendo usado a terapia em dois doentes com uma infecção fúngica rino-orbita-cerebral⁽⁴³⁾.

No entanto, os resultados com o uso de terapia hiperbárica no tratamento da mucormicose rino-orbita-cerebral não são sempre positivos – um estudo relata o tratamento de quatro doentes com esta terapia (de um total de 14 doentes com envolvimento orbitário), sendo que três deles falecem. Os autores realçam que é difícil determinar se as mortes se relacionam com a falência da terapia hiperbárica ou se existe um viés de seleção, sendo que neste caso as mortes representam os doentes com a doença mais avançada⁽⁴⁴⁾.

Assinale-se que estão reportadas situações em que OTH é equacionada, mas não se concretiza por questões logísticas. Num caso, a terapia hiperbárica é uma terapia considerada para o tratamento de uma mulher de 68 anos, com leucemia aguda e com mucormicose rino-orbital, mas não se aplica por falta de meios logísticos ⁽⁴⁵⁾. O mesmo acontece noutro estudo envolvendo 5 doentes com mucormicose rino-orbita-cerebral, com os autores a defenderem que o uso de terapia hiperbárica poderia ter sido útil, mas esta não se encontrava disponível nas instalações hospitalares⁽⁴⁶⁾ o que expõe a limitação do uso da terapia por questões de infraestruturas ou de meios.

Note-se que a necessidade de mais estudos que clarifiquem e sedimentem o papel da terapia hiperbárica no tratamento da mucormicose é defendida por vários autores ^(44, 47, 48).

Outra possível indicação do uso de OTH em infeções oculares é em casos de fasciite necrotizante peri-ocular. A fasciite necrotizante é causada maioritariamente por estreptococos do grupo A e estafilococos, manifestando-se como necrose de tecidos moles que pode progredir para choque séptico, com uma taxa de mortalidade que pode chegar

aos 38%⁽⁶⁾. Os casos de fasciite ocular podem ter origem em traumatismo, bem como podem representar complicações de blefaroplastia. A OTH pode ser utilizada como adjuvante aos antibióticos e ao desbridamento cirúrgico com bons resultados^(49, 50), embora outros estudos apontem para resultados controversos ou sem benefício^(51, 52).

O uso de terapia hiperbárica com oxigénio em casos de queratite por *Pseudomonas aeruginosa* também está descrito na literatura^(53, 54), embora a sua utilização nestes casos careça de mais evidência científica⁽⁵⁵⁾. Refira-se ainda a descrição da aplicação da OTH no tratamento de necrose tecidular após dacriocistorrinostomia externa⁽⁵⁶⁾.

Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica na retinopatia e neuropatia ótica por radiação

A retinopatia e a neuropatia ótica por radiação são condições crónicas e progressivas que resultam da exposição a qualquer fonte de radiação, como por exemplo braquiterapia ou radiação por feixe externo. Podem ainda ser secundárias ao tratamento de tumores intraoculares ou resultado da radiação de outras zonas, como no caso de tumores paranasais. O aparecimento destas patologias é dose dependente e a sua incidência varia entre 3 a 20%⁽⁵⁷⁾. O seu início ocorre quase sempre nos três anos que seguem o tratamento com radiação. A doença é tipicamente indolor e rapidamente progressiva, podendo manifestar-se uni ou bilateralmente. Normalmente existe perda da acuidade visual central, defeitos de campo periférico, escotomas ou hemianopsias bitemporais, podendo progredir para cegueira⁽⁶¹⁾.

O mecanismo subjacente envolve uma vasculopatia exsudativa inicial que progride para insuficiência microvascular com hipoxia crónica. Complicações tardias incluem vasculite e necrose com exsudado fibrinoso, perda de mielina e vasculopatia oclusiva⁽⁶¹⁾.

O tratamento farmacológico usado são os corticoides (nomeadamente dexametasona ou metilprednisolona), anticoagulantes (como a varfarina) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como o ramipril). Pode ainda recorrer-se a fotocoagulação por laser, terapia fotodinâmica e agentes anti-VEGF. Terapias mais recentes têm surgido como o bevacizumab sistémico⁽⁵⁸⁾ e/ou intraocular⁽⁵⁹⁾ e a triamcinolona intraocular⁽⁶⁰⁾.

A OTH é um dos tratamentos de intervenção indicados nestas patologias. Deve ser iniciada idealmente antes das 72 horas após o início dos sintomas e deve ser continuada durante 20-30 sessões durante cerca de um mês⁽⁶¹⁾. Esta terapia parece aliviar os efeitos provocados pela radiação através do aumento da pressão de oxigénio nos tecidos afetados, promovendo a angiogénese e levando à oxigenação dos tecidos previamente hipóxicos.

Num estudo compreendendo um grupo de quatro casos de doentes com neuropatia ótica unilateral ou assimétrica por radiação, usou-se terapia hiperbárica em conjunto com corticoides. Dois dos doentes preservaram a visão após tratamento, enquanto outros dois sofreram um declínio na acuidade visual (todos os doentes foram sujeitos a 30 dias de oxigénio a 100% a 2,5 atmosferas durante 60 minutos por dia). Os autores deste estudo ressaltam que os doentes que não beneficiaram da terapia começaram o tratamento mais tardiamente do que o grupo que apresentou bons resultados, realçando a importância do início precoce da terapia hiperbárica⁽⁶²⁾. Noutro estudo, um doente de 62 anos com isquemia macular induzida por radiação mostrou melhorias na perfusão da mácula após OTH⁽⁶³⁾.

No entanto, a eficácia da OTH na neuropatia ótica por radiação parece ser questionável face ao seu encargo financeiro, com recuperação parcial da visão num número modesto de casos e com regressão da função visual após a cessação da terapia⁽⁶¹⁾. A regressão da função visual é também relatada noutro estudo sobre uma doente com neuropatia ótica após radiação a uma massa selar. Esta doente foi sujeita a OTH (70 tratamentos a 2,4 atmosferas durante 90 minutos) e metilprednisolona endovenosa com melhorias visuais que em duas semanas regrediram⁽⁶⁴⁾.

Ademais, a raridade dos casos de retinopatia e neuropatia ótica por radiação não permite o estudo sistematizado da utilização da OTH nestas patologias, com autores a defenderem que os resultados deste tratamento podem não diferir muito do curso natural da doença⁽⁶⁵⁾, desaconselhando a sua utilização⁽⁶⁴⁾.

Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica na retinite pigmentar

A retinite pigmentar constitui um grupo heterogéneo de doenças hereditárias da retina caracterizado pela degenerescência dos fotorreceptores com degeneração subsequente do epitélio pigmentar da retina. É a forma mais comum de degenerescência da retina, com prevalência de 1 em 5000 indivíduos e afeta cerca de 1,5 milhões de pessoas a nível mundial⁽⁶⁶⁾.

As manifestações da doença ocorrem tipicamente entre a adolescência e a idade adulta jovem, embora possam ocorrer logo na infância. Os sintomas típicos incluem nictalopia, perda de campo visual, perda de visão central tardia, fotofobia, ftopsia e alteração na visão a cores. Apesar de não existir nenhum protocolo estabelecido de tratamento, as terapias usadas comumente incluem o uso de vitaminas (nomeadamente luteína, vitamina A, ácido ascórbico ou ácido docosa-hexaenóico) e o tratamento de consequências da doença como o aparecimento de cataratas e o edema macular cistoide. Novas linhas de investigação no tratamento da doença incluem a terapia genética, o

transplante de células, o uso de fármacos que atuam como fatores neurotróficos, o uso de medicamentos indicados para a doença de Parkinson e a utilização de neuropróteses⁽⁶⁷⁾.

O racional subjacente ao uso de OTH na retinite pigmentar assenta na premissa de que os fotorreceptores normais da retina têm um metabolismo oxidativo aumentado. Assim, uma hiperoxigenação transitória pode auxiliar os fotorreceptores danificados a completar o seu ciclo metabólico.

Numa comparação com o uso de vitamina A, através de um estudo com dois grupos de doentes (um grupo tratado com vitamina A, outro grupo tratado com OTH) a terapia hiperbárica constitui-se como uma alternativa segura para os doentes com retinite pigmentar, contribuindo para a estabilização da acuidade visual e de campo visual⁽⁶⁸⁾. No entanto, num outro estudo onde os autores se dedicam a testar um protocolo experimental de atuação para a retinite pigmentar (usando medicamentos como a minociclina ou antiparkinsonícos), a terapia hiperbárica é rejeitada como alternativa válida de tratamento por ser considerado que o olho está já sujeito a stress oxidativo mesmo em condições normais⁽⁶⁹⁾.

Deste modo, o uso da OTH no tratamento da retinite pigmentar necessita de mais estudos que comprovem a sua eficácia, de modo a poder estabelecer-se como uma terapia proveitosa no tratamento desta doença⁽⁷⁰⁾. É provável que o futuro esteja na terapia genética.

Aplicações da oxigenoterapia hiperbárica noutras patologias do foro da oftalmologia

As queimaduras oculares (químicas ou térmicas) são emergências oftalmológicas cuja extensão de gravidade depende da isquemia das *stem cells* do limbo, que são a fonte da regeneração epitelial da córnea. O uso da OTH tem um efeito positivo na regeneração da isquemia do limbo, acelera a epitelização, aumenta a transparência da córnea e melhora a acuidade visual ao mesmo tempo que reduz a possibilidade de complicações⁽⁷¹⁾. No entanto a experiência com o uso de terapia hiperbárica nestas situações está ainda limitada quase exclusivamente a modelos animais, pelo que a sua utilização é desaconselhada até se estabelecerem protocolos de tratamento⁽⁷²⁾.

A OTH foi usada num caso de uma doente que desenvolveu complicações secundárias a um processo de branqueamento cosmético do olho. A doente apresentava hiperemia conjuntival persistente que resolveu após tratamento com antibióticos intra-vítreos e 60 sessões de OTH ⁽⁷³⁾. Resultados positivos com a terapia hiperbárica podem também ser encontrados no tratamento de isquemia da coroide secundária a um acidente de mergulho⁽⁷⁴⁾, no efeito protetor relacionado com neuropatia ótica anterior isquémica⁽⁷⁵⁾,

no tratamento adjuvante de pterigo recorrente⁽⁷⁶⁾, na terapia do edema da córnea após cirurgia a cataratas⁽⁷⁷⁾, na melhoria de prognóstico de doentes pediátricos com gliomas óticos⁽⁷⁸⁾, no tratamento de perda visual perioperatória⁽⁷⁹⁾ e no tratamento do edema do disco óptico⁽⁸⁰⁾.

O uso de terapia hiperbárica num conjunto de doentes com anormalidades no movimento dos olhos por traumatismo cerebral não revelou diferenças significativas quando comparado com um grupo controlo⁽⁸¹⁾.

O uso de uma única sessão de terapia hiperbárica reduziu a espessura da córnea central em doentes não diabéticos, mas não produziu o mesmo efeito em doentes diabéticos⁽⁸²⁾. A utilização de OTH num caso de neuropatia ótica hereditária de Leber também não provou ter eficácia⁽⁸³⁾. Da mesma forma a terapia não provou ser eficaz num caso de neuropatia ótica causada pela inalação de diclorometano⁽⁸⁴⁾ nem no tratamento de edema macular agudo após transplante pancreático numa doente diabética⁽⁸⁵⁾.

Contraindicações e complicações da oxigenoterapia hiperbárica em oftalmologia

A OTH, apesar de ser utilizada com sucesso numa miríade de patologias não é isenta de riscos.

Quando um doente respira oxigénio a 100% a 2 atmosferas, a primeira toxicidade a surgir é a pulmonar, ocorrendo cerca de seis horas após o início do tratamento. Manifesta-se por tosse seca e sensação de queimadura subesternal podendo levar a fibrose que clinicamente se manifesta por uma capacidade vital reduzida. A pressões mais elevadas que 2 atmosferas, o oxigénio pode causar convulsões secundárias a toxicidade cerebral, especialmente se o doente sofrer de patologia ou tomar alguma medicação que diminua o limiar convulsivante. Outras complicações que podem surgir deste tratamento são as lesões por barotrauma, nomeadamente no ouvido médio e interno e nos seios nasais⁽⁸⁶⁾. Refira-se ainda a sensação de claustrofobia que alguns doentes sentem, que pode inviabilizar o tratamento hiperbárico.

Uma das contraindicações absolutas para o tratamento por esta terapia é o pneumotórax devido à possibilidade de evoluir para pneumotórax hipertensivo durante a fase de descompressão da terapia. Outras contraindicações absolutas incluem o tratamento com a bleomicina, a cisplatina, o dissulfiram, a doxorubicina e a sulfamicina.

Contraindicações relativas incluem doenças como a asma, a claustrofobia, a esferocitose congénita, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a disfunção da trompa de Eustáquio, a existência de febre, o uso de *pacemakers*, a gravidez e as infeções respiratórias altas⁽⁸⁷⁾.

O desenvolvimento de miopia durante o tratamento é o efeito secundário mais comumente reportado⁽⁸⁸⁾, mas reversível. O desenvolvimento desta miopia temporária parece estar relacionado com mudanças no índice refrativo do cristalino e é reversível até dez semanas após o término do tratamento. Num estudo que compreendeu 20 doentes sujeitos a OTH de forma diária para tratamento de patologia não oftalmológica observou-se um *shift* miópico de mais de 0,50 D em 65% dos olhos. Outro estudo relata que o *shift* miópico médio é de $-0,62\text{ D} \pm 0,39\text{ D}$ ⁽⁸⁹⁾.

O *shift* miópico não foi acompanhado de nenhuma alteração na distância axial ou queratometria do olho, indicando que a causa da miopia está relacionada com o cristalino⁽⁹⁰⁾. Esta mesma conclusão havia já sido reportada noutro estudo, ao denotar que não existe mudança refrativa em olhos pseudofáquicos ao contrário do que acontece com olhos fáquicos, o que prova que a mudança refrativa ocorre no cristalino⁽⁹¹⁾. Adicionalmente o aparecimento de miopia não está dependente de idade, do género, da miopia ou hipermetropia anterior ao tratamento⁽⁹²⁾. Num estudo envolvendo 85 doentes tratados com OTH por indicações aprovadas pela UHMS, testou-se a perda da acuidade visual, definida como um teste de Snellen com agravamento de 20/40 ou superior ou a perda de 2 linhas. 34 doentes não apresentaram mudanças na acuidade visual, 27 tiveram perda de uma linha e 24 doentes perderam pelo menos duas linhas⁽⁹³⁾.

O desenvolvimento de cataratas nucleares é outra das complicações associadas ao tratamento com OTH. O aumento do fornecimento de oxigénio ao cristalino com o stress oxidativo associado, explica a formação da catarata, ainda que o cristalino seja uma estrutura avascular⁽⁹⁴⁾. Normalmente o aparecimento da catarata implica um número elevado de sessões desenvolvendo-se 6 a 12 meses após o tratamento, no entanto há relatos de aparecimento de cataratas com terapia hiperbárica com um número reduzido de tratamentos (apenas 48) e no espaço de 2 meses após a conclusão da terapia⁽⁹⁵⁾. Estudos em animais sugerem que a acumulação de péptidos de baixo peso molecular no cristalino favorecem o aparecimento de cataratas quando os animais são sujeitos a OTH, um processo que parece ser semelhante ao observado na patogénese de cataratas em humanos⁽⁹⁶⁾. Releve-se ainda que outro estudo efetuado em animais confirmou que a exposição a terapia hiperbárica a 1,25 atmosferas atrasou o aparecimento de cataratas em ratos diabéticos tipo 2, por diminuição da glicose sérica⁽⁹⁷⁾. O uso de suplementos de zinco-desferroxamina parece ter um efeito protetor contra a formação de cataratas resultantes de oxigenação induzida⁽⁹⁸⁾.

Outras complicações oftalmológicas documentadas com a OTH incluem o agravamento do edema macular⁽⁹⁹⁾, o desenvolvimento de retinopatia proliferativa num doente diabético sujeito a OTH para o tratamento de uma úlcera do pé⁽¹⁰⁰⁾, e o aparecimento de maculopatia num profissional de saúde que trabalhava numa câmara

hiperbárica⁽¹⁰¹⁾. Ressalva-se ainda o desenvolvimento ou agravamento de queratocone e degenerescência macular relacionada com a idade, bem como outras patologias cuja patogénese envolva espécies reativas de oxigénio e cuja exposição ao stress oxidativo causado pela terapia hiperbárica possa ter resultado adverso⁽¹⁰²⁾.

CONCLUSÃO

A OTH provou a sua eficácia e segurança num conjunto de patologias definidas pela UHMS que englobam, por exemplo, a intoxicação por monóxido de carbono ou a doença descompressiva. No campo oftalmológico, a oxigenoterapia hiperbárica tem algumas aplicações estabelecidas nomeadamente no tratamento de doenças vasculares do olho (como a oclusão da artéria central da retina), nas infeções oculares (principalmente na mucormicose rino-orbita-cerebral), na retinopatia e neuropatia ótica por radiação e na retinite pigmentar. Noutras patologias oftalmológicas a oxigenoterapia hiperbárica parece ser aplicada de modo esporádico e de forma empírica, nem sempre com resultados positivos. A maioria da experiência com esta terapia advém de *case reports*. Assim, há necessidade de estudos mais alargados e de desenho adequado para se estabelecer a utilidade e os protocolos ideais de aplicação desta terapia em oftalmologia.

BIBLIOGRAFIA

1. OTHm SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*. 2009;106(3):988-95.
2. OTHm SR. Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(Suppl 1):131S-41S.
3. Bateman N, Leach R. ABC of Oxygen: Acute oxygen therapy. *BMJ*. 1998;317(7161):798-801.
4. Weaver LK. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Weaver Le, editor: Best Publishing Company; 2014.
5. Undersea, Committee HMSHO, Weaver LK. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report: Best Publishing Company; 2014.
6. Butler Jr F, Hagan C, Murphy-Lavoie H. Hyperbaric oxygen therapy and the eye. *Undersea Hyperb Med*. 2008;35(5):333-87.
7. Oguz H, Sobaci G. The use of hyperbaric oxygen therapy in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(2):112-20.
8. Gorman D. Oxygen therapy and ophthalmology. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(Suppl 1):S5-S7.
9. Varma D, Cugati S, Lee A, Chen C. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye*. 2013;27(6):688-97.
10. Cugati S, Varma DD, Chen CS, Lee AW. Treatment options for central retinal artery occlusion. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):63-77.
11. Lemos JA, Teixeira C, Carvalho R, Fernandes T. Combined central retinal artery and vein occlusion associated with factor V leiden mutation and treated with hyperbaric oxygen. *Case Report Ophthalmol*. 2015;6(3):462-8.
12. Beiran I, Goldenberg I, Adir Y, *et al*. Early hyperbaric oxygen therapy for retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11(4):345-50.
13. Murphy-Lavoie H, Butler F, Hagan C. Central retinal artery occlusion treated with oxygen: a literature review and treatment algorithm. *Undersea Hyperb Med*. 2012;39(5):943-53.
14. Weiss JN. Hyperbaric oxygen treatment of retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*. 2010;37:167-72.
15. Cope A, Eggert JV, O'Brien E. Retinal artery occlusion: visual outcome after treatment with hyperbaric oxygen. *Diving Hyperb Med*. 2011;41(3):135-8.
16. Soares A, Gomes NL, Mendonça L, Ferreira C. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of central retinal artery occlusion. *BMJ Case Rep*. 2017:bcr-2017-220113.
17. Weiss JN. Hyperbaric oxygen treatment of nonacute central retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*. 2009;36(6):401-5.
18. Hsiao S-F, Huang Y-H. Partial vision recovery after iatrogenic retinal artery occlusion. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):120.
19. Hsieh Y-H, Lin C-W, Huang J-S, Yeh P-T. Severe ocular complications following facial calcium hydroxylapatite injections: Two case reports. *Taiwan J Ophthalmol*. 2015;5(1):36-9.
20. Hu XZ, Hu JY, Wu PS, *et al*. Posterior ciliary artery occlusion caused by hyaluronic acid injections into the forehead: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3124.
21. Günay C, Altin G, Kersin B, Odabaşı M. A Rare Complication After Septoplasty: Visual Loss Due to Right Retinal Artery Spasm. *J Craniofac Surg*. 2018;29(2):466-8.
22. Lu C-w, Wang J, Zhou D-d, *et al*. Central retinal artery occlusion associated with persistent truncus arteriosus and single atrium: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):137.
23. Aktaş S, Uyar OM, Özer E, Aktaş H, Eltutar K. Idiopathic isolated cilioretinal artery occlusion treated with hyperbaric oxygen therapy. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(5):244-7.

24. Canan H, Ulas B, Altan-Yaycioglu R. Hyperbaric oxygen therapy in combination with systemic treatment of sickle cell disease presenting as central retinal artery occlusion: a case report. *J Med Case Reports*. 2014;8(1):370.
25. Demir M, Kara O, Yıldız A, Guven D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in a young woman with idiopathic branch retinal artery occlusion. *Diving Hyperb Med*. 2013;43(3):164-5.
26. Tang PH, Engel K, Parke DW. Early Onset of Ocular Neovascularization After Hyperbaric Oxygen Therapy in a Patient With Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmol Ther*. 2016;5(2):263-9.
27. Dattilo M, Biousse V, Newman NJ. Update on the management of central retinal artery occlusion. *Neurol Clin*. 2017;35(1):83-100.
28. Menzel-Severing J, Siekmann U, Weinberger A, *et al*. Early hyperbaric oxygen treatment for nonarteritic central retinal artery obstruction. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):454-9.
29. Di FC, Di MC, Colasante G, Bordin M, Al MO. Bilateral non-arteritic ischemic optic neuropathy treated with HBO2 therapy: A case report of angiographic and electrodiagnostic findings. *Undersea Hyperb Med*. 2016;43(2):167-73.
30. Patel KN. Acute vision loss. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2010;11(2):137-42.
31. Gokce G, Metin S, Erdem U, *et al*. Late hyperbaric oxygen treatment of cilioretinal artery occlusion with nonischemic central retinal vein occlusion secondary to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2014;15(1):84-8.
32. Jiang N, Zhao G, Yang S, *et al*. A retrospective analysis of eleven cases of invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis presented with orbital apex syndrome initially. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):10.
33. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1112-8.
34. Jacob NB, Chaney S. Rhino Orbito Cerebral Mucormycosis: A Fatal Acute Invasive Fungal Infection in Uncontrolled Diabetes. *J Nurse Pract*. 2016;12(10):667-74.
35. Metzen D, Böhm H, Zimmermann M, *et al*. Mucormycosis of the head and neck. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(8):e321-e7.
36. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(suppl_1):i35-i40.
37. Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, *et al*. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(3):322-8.
38. Segal E, Menhusen M, Simmons S. Hyperbaric oxygen in the treatment of invasive fungal infections: a single-center experience. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(5):355-7.
39. Colon-Acevedo B, Kumar J, Richard MJ, Woodward JA. The role of adjunctive therapies in the management of invasive sino-orbital infection. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015;31(5):401-5.
40. Mohamed MS, Abdel-Motaleb HY, Mobarak FA. Management of rhino-orbital mucormycosis. *Saudi Med J*. 2015;36(7):865-8.
41. Almannai M, Imran H, Estrada B, Siddiqui AH. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis with posaconazole and hyperbaric oxygen therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(3):184-6.
42. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health*. 2012;5(2):116-26.
43. Wolkow N, Jakobiec FA, Stagner AM, *et al*. Chronic orbital and calvarial fungal infection with *Apophysomyces variabilis* in an immunocompetent patient. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):70-82.
44. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, *et al*. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and *Aspergillus*. *Br J Ophthalmol*. 2015;100(2):184-45.
45. Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, Daemrich TD, Maier W. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(1):71-6.

46. Hernández OP, Calleros HMP, Daguerre GSSM, González AS. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Management strategies to avoid or limit intracranial affection and improve survival. *Acta Otorrinolaringol Esp (Eng Ed)*. 2015;66(6):348-52.
47. Garcia LD, Lam K. Multimodal management for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;28(4):204-7.
48. Kontoyiannis DP. Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med*. 2012;125(1):S25-S38.
49. Lazzeri D, Lazzeri S, Figus M, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy as further adjunctive therapy in the treatment of periorbital necrotizing fasciitis caused by group A *Streptococcus*. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010;26(6):504-5.
50. Singam NV, Rusia D, Prakash R. An Eye Popping Case of Orbital Necrotizing Fasciitis Treated with Antibiotics, Surgery, and Hyperbaric Oxygen Therapy. *Am J Case Rep*. 2017;18:329-33.
51. Massey PR, Sakran JV, Mills AM, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res*. 2012;177(1):146-51.
52. Deneubourg DL, Catherine Z, Lejoste P, Breton P. Periorbital Necrotizing Fasciitis Induced by *Streptococcus pyogenes*: A Case Report and Clarification. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(1):154.e1-e5.
53. Vazirani J, Wurity S, Ali MH. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis: risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2110-4.
54. Chong R, Ayer CJ, Francis IC, Coroneo MT, Wolfers DL. Adjunctive hyperbaric oxygen in pseudomonas keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(4):560-1.
55. Dakhil TAB, Stone DU, Gritz DC. Adjunctive therapies for bacterial keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017;24(1):11-7.
56. Galindo-Ferreiro A, Ghetami A, Strianese D, *et al*. Hyperbaric oxygen in the management of wound tissue necrosis after external dacryocystorhinostomy. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(3):173-6.
57. Giuliani GP, Sadaka A, Hinkle DM, Simpson ER. Current treatments for radiation retinopathy. *Acta Oncol*. 2011;50(1):6-13.
58. Levin VA, Bidaut L, Hou P, *et al*. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1487-95.
59. Farooq O, Lincoff NS, Saikali N, *et al*. Novel treatment for radiation optic neuropathy with intravenous bevacizumab. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(4):321-4.
60. Shields CL, Demirci H, Marr BP, *et al*. Intravitreal triamcinolone acetate for acute radiation papillopathy. *Retina*. 2006;26(5):537-44.
61. Indaram M, Ali FS, Levin MH. In search of a treatment for radiation-induced optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(1):325.
62. Malik A, Golnik K. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(2):128-31.
63. Haji SA, Frenkel RE. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced macular ischemia. *Clin Ophthalmol*. 2010;14(4):433-6.
64. Whipple KM, Levi L, Lee MS. The Delayed Cost of Treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(4):370-6.
65. Kim IK, Lane AM, Egan KM, Munzenrider J, Gragoudas ES. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1617-22.
66. Haim M. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2002;80(s233):1-34.
67. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry*. 2009;80(7):384-401.
68. Vingolo EM, Rocco M, Grenga P, Salvatore S, Pelaia P. Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):93-8.

69. Baumgartner W, Baumgartner A. Rationale for an experimental treatment of retinitis pigmentosa: 140-month test of hypothesis with one patient. *Med Hypotheses*. 2013;81(4):720-8.
70. He Y, Zhang Y, Su G. Recent advances in treatment of retinitis pigmentosa. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2015;10(3):258-65.
71. Sharifipour F, Baradaran-Rafii A, Idani E, Zamani M, Bonyadi MHJ. Oxygen therapy for acute ocular chemical or thermal burns: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):823-8.
72. Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol*. 2017;63(2):214-35.
73. Vo RC, Stafeeva K, Aldave AJ, *et al*. Complications related to a cosmetic eye-whitening procedure. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):967-73.
74. Iordanidou V, Gendron G, Khammari C, Rodallec T, Baudouin C. Choroidal ischemia secondary to a diving injury. *Retin Cases Brief Rep*. 2010;4(3):262-5.
75. Avraham-Lubin B-CR, Dratviman-Storobinsky O, Dadon-Bar El S, Hasanreisoglu M, Goldenberg-Cohen N. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy on anterior ischemic optic neuropathy. *Front Neurol*. 2011;2:23.
76. Assaad NN, Chong R, Tat LT, Bennett MH, Coroneo MT. Use of adjuvant hyperbaric oxygen therapy to support limbal conjunctival graft in the management of recurrent pterygium. *Cornea*. 2011;30(1):7-10.
77. Sharifipour F, Panahi-Bazaz M, Idani E, Hajizadeh M, Saki A. Oxygen therapy for corneal edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(7):1370-5.
78. Liu Y, Hao X, Liu W, *et al*. Analysis of Survival Prognosis for Children with Symptomatic Optic Pathway Gliomas Who Received Surgery. *World Neurosurg*. 2018;109:e1-e15.
79. Roth S. Perioperative visual loss: what do we know, what can we do? *Br J Anaesth*. 2009;103:i31-i40.
80. Pokroy R, Barenboim E, Carter D, Assa A, Alhalel A. Unilateral optic disc swelling in a fighter pilot. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(10):894-7.
81. Cifu DX, Gitchel G. Effects of hyperbaric oxygen on eye tracking abnormalities in males after mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(7):1047-56.
82. Ayata A, Uzun G, Mutluoglu M, *et al*. Influence of hyperbaric oxygen therapy on central corneal thickness. *Ophthalmic Res*. 2012;47(1):19-22.
83. Apinyawasisuk S, Chan JW, Arnold AC. Trauma-Associated Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Neuroophthalmology*. 2016;40(4):192-6.
84. Kobayashi A, Ando A, Tagami N, *et al*. Severe optic neuropathy caused by dichloromethane inhalation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(6):607-12.
85. Tsai F-Y, Lau L-I, Li A-F, *et al*. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319-25.
86. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*. 2000;71(2):119-24.
87. Gill A, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004;97(7):385-95.
88. Palmquist B-M, Philipson B, Barr P. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(2):113-7.
89. Evanger K, Vaagbø G, OTHrsen E, Haugen OH. Posterior segment changes of the eye during hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014;41(6):589-96.
90. Evanger K, Pierscionek BK, Vaagbø G, OTHrsen E, Haugen OH. Myopic shift during hyperbaric oxygenation attributed to lens index changes. *Optom Vis Sci*. 2015;92(11):1076-84.
91. Evanger K, Vaagbø G, OTHrsen E, Haugen OH. Phakic and pseudophakic eyes in patients during hyperbaric oxygen therapy. *Optom Vis Sci*. 2011;88(6):691-6.
92. Andrawus-Haddad F, Ben IZ, Melamed Y, Garzosi H. The rate of development of myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Harefuah*. 2010;149(12):773-6, 812.

93. Churchill S, Deru K, Wilson G, *et al.* Rates of visual acuity change in patients receiving hyperbaric oxygen in monoplace and multiplace chambers. *Undersea Hyperb Med.* 2016;43(3):217-23.
94. McMonnies CW. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications. *Clin Exp Optom.* 2015;98(2):122-5.
95. Gesell L, Trott A. De novo cataract development following a standard course of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2007;34(6):389-92.
96. Raju M, Mooney BP, Thakkar KM, *et al.* Role of α A-crystallin-derived α A66-80 peptide in guinea pig lens crystallin aggregation and insolubilization. *Exp Eye Res.* 2015;132:151-60.
97. Nagatomo F, Roy RR, Takahashi H, Edgerton VR, Ishihara A. Effect of exposure to hyperbaric oxygen on diabetes-induced cataracts in mice. *J Diabetes.* 2011;3(4):301-8.
98. Schaal S, Beiran I, Bormusov E, Chevion M, Dovrat A. Zinc–desferrioxamine reduces damage to lenses exposed to hyperbaric oxygen and has an ameliorative effect on catalase and Na, K-ATPase activities. *Exp Eye Res.* 2007;84(3):455-63.
99. Yonekawa Y, Hypes SM, Abbey AM, Williams GA, Wolfe JD. Exacerbation of macular oedema associated with hyperbaric oxygen therapy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44(7):625-6.
100. Tran V, Smart D. Proliferative retinopathy during hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(3):203.
101. Dziedzic T, Kostyra K, Kowalska-Jackiewicz J. Valsalva maculopathy in a medical employee working in the hyperbaric chamber--a case report. *Med Pr.* 2013;64(3):455-9.
102. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom.* 2018;11(1):3-9.